

降压治疗与脑卒中二级预防:脑卒中后降压治疗研究

王增武¹, 刘力生¹, 龚兰生², 张宇清¹, Lutgarde Thijs³, Jan A. Staessen³, 王继光²

【摘要】 目的 评价对于中国患者脑血管病后降压治疗是否可以预防脑卒中再发。**方法** 采取双盲、安慰剂对照的试验方法,将患者随机分入对照组($n=2825$)和干预组(吲达帕胺 2.5 mg/d, $n=2840$)。一级终点事件为致死或非致死性再发脑卒中,二级终点事件为主要的致死或非致死性心血管病事件。**结果** 平均收缩压和舒张压分别为 153.8 和 92.8 mm Hg。在随访中期(第 2 年),干预组收缩压/舒张压较对照组平均下降了 6.8/3.3 mm Hg。干预组总共有 159 例再发脑卒中,对照组为 219 例(干预组 $HR=0.70$; 95% CI 0.57~0.86; $P<0.01$)。干预组有 199 例发生心血管病事件,对照组为 258 例($HR=0.74$; 95% CI 0.62~0.89; $P=0.002$)。**结论** 吲达帕胺降压治疗可以降低中国人脑血管病患者再发脑卒中和心血管病事件。

【关键词】 降压治疗; 血压; 脑卒中; 二级预防

Lowering Blood Pressure for Prevention of Stroke Recurrence: A Clinical Trial of China WANG Zeng-wu¹, LIU Li-sheng¹, GONG Lan-sheng², ZHANG Yu-qing¹, Lutgarde Thijs³, Jan A. Staessen³, WANG Ji-guang². 1. Fuwai Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Xicheng District, Beijing 100037; 2. The Shanghai Institute of Hypertension, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025; China. 3. the Studies Coordinating Centre, Division of Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation, Department of Cardiovascular Diseases, University of Leuven, Belgium

【Abstract】 Objective To determine whether blood pressure (BP) reduction prevents secondary stroke in Chinese patients with prior cerebrovascular diseases in China. **Methods** Patients, in a double-blind, placebo-controlled trial, were randomized into two groups; 2825 patients received a placebo and 2840 patients received 2.5 mg of indapamide daily. The primary outcomes was the recurrence of fatal or nonfatal strokes and secondary outcomes was major fatal and nonfatal cardiovascular events, respectively. **Results** The average systolic/diastolic BP at randomization was 153.8/92.8 mm Hg. At a median of 2 years follow-up, BP was, 6.8/3.3 mm Hg lower on average in patients on active treatment than that on placebo group. 159 patients on indapamide and 219 patients on placebo had recurrent strokes (hazard ratio for indapamide was 0.70; 95% CI 0.57 to 0.86; $P<0.01$). In addition, 199 patients on indapamide and 258 patients on placebo had cardiovascular events (hazard ratio was 0.74; 95% CI 0.62 to 0.89; $P=0.002$). **Conclusions** BP lowering by indapamide treatment reduced the recurrence of stroke and the incidence of cardiovascular events in Chinese patients with prior cerebrovascular disease.

【Key words】 Antihypertensive treatment; Blood pressure; Stroke; Secondary prevention

预防治疗有效避免脑卒中再发试验(Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial, PROFESS)是一个随机双盲实验,入选了缺血性脑卒中患者 20 332 名,包括亚洲人 6660(32.8%)名,其中中国人 3666(18.0%)名^[1]。与安慰剂相比,替米沙坦使收缩压和舒张压分别下降了 3.8/2.0 mm Hg,但是脑卒中再发率没有差别。PROFESS 试验证明,脑卒

中发生后不久(随机患者中 39.8%在 10 d 内)以及在随后的 2.5 年中,在其他降压药物基础上加用血管紧张素受体阻滞剂并不能显著减少脑卒中再发的风险。

脑卒中后降压研究(Post-stroke Antihypertensive Treatment Study, PATS)是一个吲达帕胺与安慰剂对照的降压治疗预防脑卒中再发的随机双盲研究^[2],因致死、非致死脑卒中事件再发率下降达到 29%而提前终止。关于 PATS 的初步报告曾于 1995 年发表^[2]。鉴于 PROFESS 的研究结果^[1],我们对 PATS 进行了进一步分析。

1 对象与方法

PATS 的目的是为了明确降压治疗对有脑卒中或

收稿日期:2009-11-14

作者单位:1. 中国医学科学院北京协和医院阜外心血管病医院,北京 100037;2. 上海交通大学医学院上海瑞金医院高血压研究所,上海 200025;3. the Studies Coordinating Centre, Division of Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation, Department of Cardiovascular Diseases, University of Leuven, Belgium

通信作者:刘力生, E-mail: llshypt@yahoo.com.cn

短暂性脑缺血发作(TIA)病史的患者预防脑卒中或其他主要血管事件的作用。实施方案严格遵守赫尔辛基宣言的规定,并经阜外心血管病医院以及各分中心伦理委员会批准,患者均需签署知情同意书。

全国有 44 个分中心入选了患者,每个中心都有患者筛选登记。入选标准:有 TIA 或小卒中病史的患者,以及有脑卒中病史但不伴有严重运动障碍的患者;血压水平和脑卒中类型不受限;从发生时间到入选时间>4 周;临床情况和神经系统情况稳定;没有降压治疗的禁忌证和强适应症;能够长期随访。剔除标准:继发性高血压、恶性肿瘤、风湿性瓣膜病、心力衰竭、心房颤动、甲状腺机能亢进、并发肝肾疾病、出血性疾病和胰岛素依赖性糖尿病。

随机前,候选对象需要进行 2 周的洗脱期,期间采取单盲的方法服用安慰剂。在洗脱期的第 2 周,要求分先后两次来门诊测量血压,每次测量两遍,均要求静坐 5 min 以上。基线血压取 4 次平均值,在后一次门诊访视时还需要记录病史、日常活动能力,以及进行体格检查和心电图检查。设在阜外医院的项目协作中心以分中心为随机单元为各分中心制定了随机名单,根据名单将患者分入不同的药物治疗组,每个药瓶上都有一个唯一的编号;同时用密闭信封将随机号发给各单位,以备紧急时破盲用。

随机后,干预组($n=2840$)患者接受吲达帕胺 2.5 mg/d,对照组($n=2825$)接受与之相对应的安慰剂治疗。每 3 月随访 1 次,内容包括服药依从性、副作用、事件、坐位血压及心率。最后一次访视还包括日常生活能力评分及心电图检查。调查者应及时汇报严重不良事件。基于意向性分析的需要,即使患者停止服用研究用药也应在一年内门诊随访一次。如果不能门

诊随访,调查者可通过登记表、医院记录、或通过写信、电话联系患者或其亲属来更新生存状况以及是否发生事件。如果 1 年内没有随访将被视为失访。

主要终点为致死与非致死性脑卒中,不包括 TIA。次要终点为猝死、心肌梗死、视网膜出血、渗出或视乳头水肿、心力衰竭、动脉夹层和肾功能不全(血肌酐 ≥ 360 mmol/L)。终点委员会独立审核主要和次要终点事件。

样本量的计算是假设脑卒中再发率为 50/1000、失访率 $<30\%$,双侧检验 $\alpha=0.01$, $\beta=0.9$,如果两组间脑卒中再发率相差 25%,供需患者 5000 名随访 2 年,累计需要 500 例脑卒中事件。每发生 100 例脑卒中事件进行 1 次中间分析,比较获益和不良事件。如果干预组获益 $>1\%$ 或不良终点事件 $>5\%$ 可以提前终止试验。1994 年 7 月发现干预组可明显降低脑卒中再发,故试验停止。

统计分析为均数比较采用 Z 检验,中位数比较采用 Wilcoxon's 检验,率的比较用卡方检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 方程和 Log-rank 检验。致死与非致死性脑卒中风险的治疗效果用非调整的 Cox 比例风险模型评估。相对风险下降用 $[RR(\text{relative ratio})-1]\times 100$ 计算。如果随访期间相同事件有多次发生只分析第一次事件。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

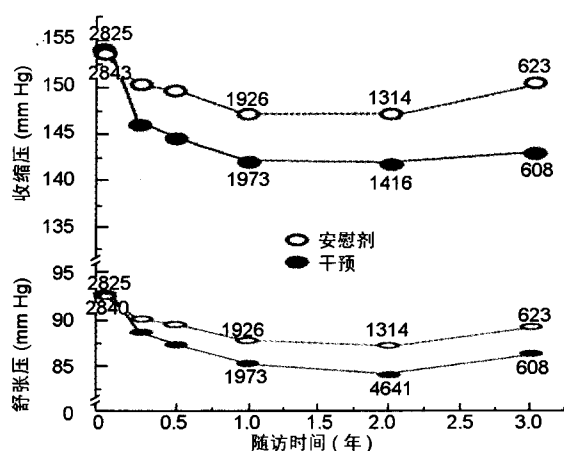
患者 6645 名接受筛选,其中 5665(85.3%)名被随机分配到安慰剂组($n=2825$)和干预组($n=2840$)。性别、年龄、血压水平、脉率、日常生活能力评分以及脑血管病事件分型在两组间的分布无显著差异(表 1)。

表 1 不同组别患者随机时的基线特征

对象	组别	例数	女性	年龄 (年)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	心率 (次/min)	ADL 评分	高血压 [例(%)]
全部	对照	2825	785(27.8)	60.4 \pm 8.5	153.6 \pm 23.8	92.6 \pm 13.3	76.1 \pm 9.4	6(1~6)	2355(83.4)
	干预	2840	803(28.3)	60.1 \pm 8.3	154.0 \pm 23.3	93.0 \pm 12.7	76.3 \pm 9.9	6(1~6)	2397(84.4)
P 值			0.68	0.19	0.52	0.22	0.32	0.16	0.29
失访	对照	818	246(30.7)	60.8 \pm 8.4	152.8 \pm 23.2	91.9 \pm 13.0	76.9 \pm 9.9	6(1~6)	682(83.4)
	干预	776	252(32.5)	60.1 \pm 8.1	153.0 \pm 23.1	93.1 \pm 13.0	77.6 \pm 9.6	6(1~6)	648(83.5)
P 值			0.30	0.13	0.87	0.07	0.16	0.72	0.95
对象	组别	事件距随机时间		事件类型[例(%)]					
		时间(月)	>6 月[例(%)]	TIA	蛛网膜下腔出血	脑出血	缺血性脑卒中	脑栓塞	其他
全部	对照	30.5(0~120)	1584(63.0)	287(10.2)	63(2.2)	341(12.1)	1748(61.9)	83(2.9)	303(10.7)
	干预	30.7(0~117)	1599(63.4)	310(10.9)	49(1.7)	361(12.7)	1756(61.8)	61(2.2)	303(10.7)
P 值			0.86	0.76	0.35	0.17	0.46	0.97	0.95
失访	对照	31.7(0~135)	428(60.4)	81(9.9)	18(2.2)	121(14.5)	474(58.0)	16(2.0)	108(13.2)
	干预	31.0(0~129)	400(59.1)	85(11.0)	16(2.1)	110(14.2)	457(58.9)	9(1.2)	99(12.8)
P 值			0.30	0.63	0.49	0.85	0.73	0.70	0.79

注:数据为均数 \pm 标准差、中位数(5~95 分位间距)或例数(%). ADL:日常生活能力。TIA:短暂性脑缺血发作。高血压的诊断标准为血压 $\geq 140/90$ mm Hg。

入选时间持续了 3 年。中位随访时间为 24 月(范围为 0~45)。对照组和干预组的人年数分别为 4967 和 5152。按照意向性分析,2 年时,对照组收缩压/舒张压平均下降了 $(6.7 \pm 30.1)/(5.8 \pm 16.8)$ mm Hg; 干预组为 $(12.6 \pm 30.5)/(8.9 \pm 16.4)$ mm Hg(图 1)。在中位随访期,对照组有 24.9% 的患者血压达到 140/90 mm Hg 以下,干预组为 36.5%,二者差异有统计学意义($P < 0.01$)。在随访两年时,两组间收缩压前后变化的差值为 6.8 mm Hg(95% CI 5.3~8.3),舒张压为 3.3 mm Hg(95% CI 2.4~4.1);在 3 年时,分别为 5.9 mm Hg(95% CI 3.6~8.3)和 1.7 mm Hg(95% CI 0.4~3.0)。



与图中黑白点对应的数据为该点患者人数。

图 1 随机时和随访期间的坐位收缩压和舒张压

对照组和干预组分别有 219 名和 159 名患者再次发生脑卒中,累积事件率为 44.1/1000 人年和 30.9/1000 人年(表 2),生存曲线在早期就明显分离(图 2)。在干预组,各类再发脑卒中下降了 30%($P < 0.01$),非致死性脑卒中下降了 31%($P = 0.005$)。干预组死于脑卒中的患者少于对照组(-26%; 95% CI -47%~3%; $P = 0.07$)但差异无统计学意义,而死于心血管原因、心肌梗死、其他心血管疾病或非心血管疾病的患者两组间差异无统计学意义($P \geq 0.17$,表 2)。在干预组,所有非致死性心血管病事件,包括脑卒中、心肌梗死、其他心血管病事件,减少 31%($P = 0.002$);所有致死性和非致死性事件减少 25%($P = 0.002$,表 2)。

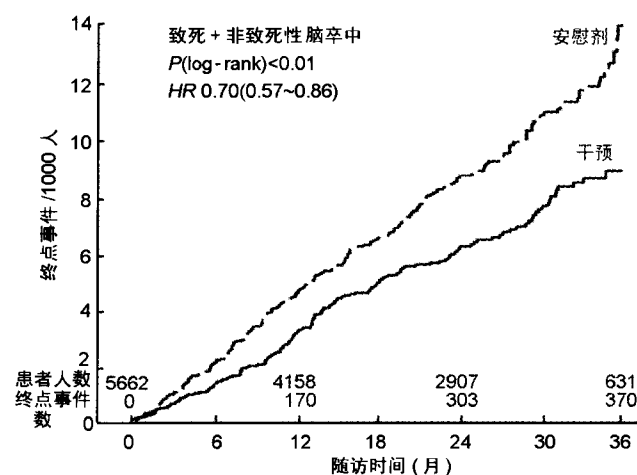


图 2 不同组别致死和非致死性再次卒中累积发生率

表 2 不同组别非致死性事件以及致死和非致死性联合事件情况

终点事件	项目	事件数(事件/1000 人年)		HR(95% CI)	差异*	
		对照组 (n=2825)	干预组 (n=2840)		% (95% CI)	P 值
致死和非致死事件	脑卒中	219(44.1)	159(30.9)	0.70(0.57~0.86)	-30(-43~-14)	<0.01
	心肌梗死	23(4.5)	26(4.9)	1.09(0.62~1.91)	10(-38~92)	0.760
	其他心血管病	23(4.5)	14(2.7)	0.58(0.30~1.14)	-41(-70~15)	0.110
	所有心血管病	258(52.1)	199(38.7)	0.74(0.62~0.89)	-25(-38~-11)	0.002
非致死性事件	脑卒中	143(28.8)	103(20.0)	0.70(0.54~0.90)	-31(-46~-11)	0.005
	心肌梗死	10(2.0)	10(1.9)	0.96(0.40~2.3)	-3(-60~133)	0.940
	其他心血管病	13(2.6)	5(1.0)	0.34(0.13~1.04)	-63(-87~-5)	0.049
	所有心血管病	164(33.1)	118(22.9)	0.69(0.55~0.88)	-31(-45~-12)	0.002
致死性事件	全死因	161(31.7)	145(27.7)	0.87(0.70~1.09)	-13(-30~9)	0.230
	所有心血管病	102(20.1)	86(16.4)	0.82(0.61~1.09)	-18(-39~9)	0.170
	脑卒中	79(15.6)	60(11.5)	0.74(0.53~1.03)	-26(-47~3)	0.071
	心肌梗死	13(2.6)	17(3.2)	1.26(0.61~2.60)	27(-38~161)	0.530
	其他心血管病	10(2.0)	9(1.7)	0.86(0.35~2.13)	-13(-65~114)	0.750
	非心血管病	55(10.8)	57(10.9)	1.01(0.70~1.46)	0.5(-30~46)	0.960
	不明原因	4(0.8)	2(0.4)	0.49(0.09~2.66)	-52(-91~164)	0.400

注:* 差异=(对照组的率-干预组的率)/对照组的率×100。HR 值为 COX 比例风险模型计算的风险比值。P 值为 log-rank 检验值。

对致死性和非致死性脑卒中事件的亚组分析显示,不同性别、年龄段(中位数为 60 岁)、基线血压水平和脑卒中分型的治疗效果并无异质性(表 3)。

表 3 致死和非致死性脑卒中事件的亚组分析

基线特征	事件/1000 人年(脑卒中人数/患者数)		差异*	
	对照组(n=2825)	干预组(n=2840)	% (95% CI)	Pint
女性	42.3(56/785)	26.1(36/803)	-38(-59~-6)	0.49
男性	44.7(163/2040)	32.6(123/2037)	-27(-42~-8)	
<60 岁	35.6(91/1395)	26.3(71/1434)	-26(-47~-1)	0.72
≥60 岁	53.1(128/1430)	35.9(88/1406)	-32(-48~-11)	
正常血压 [#]	34.5(28/470)	17.2(13/443)	-50(-74~-4)	0.30
高血压	46.0(191/2355)	33.2(146/2397)	-28(-42~-10)	
出血性脑卒中 [△]	40.0(29/404)	36.8(28/410)	-8(-45~55)	0.28
栓塞性脑卒中	44.4(185/2118)	30.2(130/2127)	-32(-46~-15)	
<6 月 [§]	47.8(82/931)	32.3(57/923)	-32(-52~-8)	0.74
≥6 月	41.5(133/1584)	30.3(100/1599)	-48(-59~-5)	

注: * 差异=(对照组的率-干预组的率)/对照组的率×100。Pint: 两组交互作用比较的 P 值。[#] 正常血压是指随机时收缩压<140 mm Hg 且舒张压<90 mm Hg。[△] 出血性卒中包括蛛网膜下腔出血和脑内出血。栓塞性卒中包括一过性脑缺血、缺血性脑卒中和血栓性脑卒中。两组各有 303 名未分类。[§] 两组分别有 319/318 名缺失随机前的事件发生时间。

3 讨论

PATS 资料再分析进一步巩固了早期初步分析的结果^[2]。对于中国脑卒中患者, 吲达帕胺 2.5 mg/d 可使血压降低 6.8/3.3 mm Hg、脑卒中再发减少 31%、总的心血管病事件减少 25%^[3]。而且对于不同性别、年龄、基线血压水平和脑卒中类型均有相同作用。

PATS 是中国第一个大而简单的随机临床试验^[4]。由天津力生制药厂提供的吲达帕胺^[3,5]是 20 世纪 90 年代早期中国最常用的廉价降压药。为了保证盲法, 还制作了相应的安慰剂。入选对象为具有 TIA 或脑卒中病史, 且临床症状稳定、没有降压禁忌证的患者。与现在大量的非劣效性试验^[6]不同, 我们的分析采取优效性分析。

早期的 3 个研究^[7-9]为甲氯噻嗪联合利血平^[7]或阿替洛尔^[8-9]与安慰剂比较, 收缩压平均下降了 4.0~25.0 mm Hg, 舒张压为 2.9~12.3 mm Hg。这 3 个试验的结果并未证实 Carter^[10]报道的治疗对预防脑卒中再发的受益达 67% 的效果。Progress 研究中有 1520 中国患者, 干预措施为吲达帕胺 2.5 mg/d, 多数还联合使用培哚普利 4 mg/d, 血压下降了 14/6 mm Hg, 脑卒中再发减少 55% (95% CI 40%~65%)^[11-13]。HOPE 研究^[14]有 1013 名患者被随机分配到雷米普利组, 日剂量最大 10 mg, 与安慰剂组相比血压下降了 3.1/1.7 mm Hg, 但脑卒中再发的相对风险下降了

15%, 没有统计学差异 (95% CI -42%~30%)。FEVER^[15]患者的基础用药为双氢克尿噻 12.5 mg/d, 如收缩压和(或)舒张压仍在 140~180 和(或)90~100 mm Hg, 则被随机分到缓释非洛地平 5 mg/d 组或安慰剂组。其中有 2368 名患者具有脑血管病史, 占有所有随机患者的 24.2%。非洛地平使其血压下降了 4.0/1.8 mm Hg, 但两组间脑卒中再发的 OR 值差异没有显著性 (0.81; 95% CI 0.58~1.13)。在 PROFESS 试验^[1]中, 基础治疗加用替米沙坦 (80 mg/d) 并没有显著降低脑卒中再发 (-5%; 95% CI -14%~4%; P=0.23) 或主要心血管病事件 (-6%; 95% CI -13%~1%; P=0.11)。

在包含利尿剂的试验中^[2,7,10-11], 血压下降明显, 而且脑卒中再发的风险下降也明显; 而在以阿替洛尔、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂为主要治疗手段的研究中^[1,8-9,11,14]却非常有限。二者在预防脑卒中再发方面存在的异质性可能是由于以利尿剂为主要治疗措施的降压幅度更大而导致的。动物和人的体内外试验已经证明, 吲达帕胺的降压作用不只是促进钠排泄, 而且还在于可抑制由血管加压素和肾上腺素刺激引起的血管平滑肌收缩^[3,5]。利尿剂^[16-17]和钙通道阻滞剂^[17-18]在预防脑卒中再发方面可能有小量的降压以外的作用 (5%~10%)。吲达帕胺^[5,19-20]可以像钙通道阻滞剂一样, 阻滞钙的跨膜内流, 减少细胞内的钙浓度。扩血管效应, 加之可降低细胞内钙浓度, 可以保护脑缺血^[21]。无论吲达帕胺在脑卒中一

二级预防^[22]方面的获益机制是什么,血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂在预防脑卒中方面的益处尚需进一步研究。

PATS 试验的局限性表现在,它是一个大而简单的试验^[4],没有采集入选前的治疗信息以及随机后的基础治疗。然而在 20 世纪 90 年代早期,中国的高血压患者很少接受药物治疗。此外,试验期间,有 731 名随机到干预组的患者未能坚持使用研究药和其他药物治疗、在试验结束时有 28.1% 的患者失访。

尽管如此,研究所见可为国内乃至亚洲或其他发展中国家制定卫生政策提供参考。高血压是脑卒中的主要危险因素,提高血压的控制率是至关重要的,尤其是在脑卒中死亡率非常高的发展中国家。作为全球人口最多的国家,中国高血压患者的知晓率为 30.6%,治疗率为 24.7%,控制率仅有 6.1%^[23]。就全球而言,脑卒中后幸存者,不论有无残障,估计 2005 年达到 6200 万,2015 年和 2030 年分别达 6700 万和 7700 万^[24]。因而需要进一步对脑卒中幸存者采取和维持合适的降压治疗,尤其是在发展中国家。方便价廉的降压药是脑卒中一二级预防的先决条件。

总之,噻嗪类利尿剂可以降低伴或不伴有高血压的脑卒中后患者再发脑卒中和其他心血管病事件。与其他文献报道相似^[25],近期的临床试验结果也显示心血管病获益与血压下降(在不同血压、不同水平的心血管病风险以及不同药物联合组)的关系不一致。预防脑卒中再发是依赖于药物种类抑或是降压幅度,还是二者兼有,仍需要进一步明确。

本主题国内外已有的结论

- 降压治疗可以改善脑卒中再发的风险。

本文的新发现/新见解

- 本研究是全球首个研究降压预防脑卒中再发的临床试验,提示吲达帕胺可以显著改善中国患者脑卒中再发的风险。

志谢:刘力生和龚兰生为研究负责人;王增武、张宇清和王继光负责整理数据库并进行统计分析;Lutgarde Thijs 负责审核统计程序和数据;文稿由王增武和 Jan A. Staessen 起草。所有作者同意终稿内容。中国卫生部、世界银行中国办公室、天津力生制药厂支持了本研究。本研究由 Richard Peto (Clinical Trial Service and Epidemiological Studies Unit, University of Oxford, Oxford, UK) 帮助设计。Tom Richart 帮助制图, Sandra Covens 和 Ya Zhu (Studies Coordina-

ting Centre, University of Leuven, Leuven, Belgium) 帮助文字处理。

PATS 协作组 协调人:刘力生,龚兰生;质控委员会:刘国仗,王继光,王宪衍,方渭清;药物委员会:刘国仗,王继光,张培杰;伦理委员会:刘力生,龚兰生;执行委员会:刘力生,刘国仗,洪昭光,蒲寿月,戚文航,汪丽惠,王新德,王志桐。

协作中心 中国医学科学院,阜外心血管病医院;首都钢铁公司职工医院;解放军 301 医院;解放军 514 医院;解放军 361 医院;解放军 292 医院;广州南方医院;贵州省贵阳医学院附属医院;河北省医学科学院心血管病研究所;河北省保定市第二医院;河北省唐山市东矿人民医院;河北省丰润县中医院;河北省秦皇岛港口医院;河北省秦皇岛市北戴河医院;黑龙江省大庆市第一医院;河南医科大学一附院;河南省河南中医研究院;河南省驻马店地区人民医院;河南省驻马店市人民医院;河南省南阳地区人民医院;河南省南阳地区卫生学校附院;湖北省武汉钢铁公司第一医院;湖南医科大学第一附属医院;江苏南京医科大学附属第一医院;江苏镇江医学院附属医院;江苏盐城市机关医院;江苏徐州医学院附属医院;江西赣南医学院附属医院;吉林省吉林医学院附属医院;辽宁大连医学院第二附属医院;辽宁省大连市心脑血管病研究所;辽宁鞍山市鞍钢长甸医院;辽宁省本溪市中心医院;辽宁省本溪钢铁公司职工总医院;辽宁省抚顺钢厂职工医院;辽宁省丹东市元宝区医院;青海省西宁铁路医院;山东省医学科学院心血管病研究所;山东省惠民地区人民医院;山西省阳泉矿务局医院;天津市心血管研究所;上海市高血压研究所;上海市心血管研究所;浙江省宁波市心脑血管病防治办公室;北京市中医研究院广安门医院。

参考文献

- [1] Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, *et al.* Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(12):1225-1237.
- [2] PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result[J]. *Chin Med J*, 1995, 108(9): 710-717.
- [3] Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, *et al.* A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension [J]. *Drugs*, 1984, 28(3):189-235.
- [4] Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need large, simple randomized trials? [J]. *Stat Med*, 1984, 3(4):409-422.
- [5] Campbell DB, Brackman F. Cardiovascular protective properties of indapamide[J]. *Am J Cardiol*, 1990, 65(17):11H-27H.
- [6] The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *N Engl J Med*,

- 2008;358(15):1547-1559.
- [7] Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence[J]. JAMA, 1974, 229(4):409-418.
- [8] The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke[J]. Stroke, 1993, 24(4):543-548.
- [9] Eriksson S, Olofsson BO, Wester PO, for the TEST study group. Atenolol in secondary prevention after stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 1995, 5(1):21-25.
- [10] Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors[J]. Lancet, 1970, 1:485-489.
- [11] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack[J]. Lancet, 2001, 358(9287):1033-1041.
- [12] PROGRESS Management Committee. PROGRESS-Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: characteristics of the study population at baseline[J]. J Hypertens, 1999, 17(11):1647-1655.
- [13] Liu L, Gong L, Wang W, *et al.* Effects of blood pressure lowering treatment in patients with cerebrovascular disease-a large scale, randomized, placebo controlled trial[J]. Chin J Cardiol, 2005, 33(7):613-617.
- [14] Bosch J, Yusuf S, Pogue J, *et al.* Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial[J]. BMJ, 2002, 324(7339):699-702.
- [15] Liu L, Zhao Y, Liu G, *et al.* The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients[J]. J Hypertens, 2005, 23(12):2157-2172.
- [16] Messerli FH, Grossman E, Lever AF. Do thiazide diuretics confer specific protection against strokes[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(21):2557-2560.
- [17] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials[J]. Lancet, 2003, 362(9395):1527-1535.
- [18] Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention[J]. Hypertension, 2005, 46(2):386-392.
- [19] Mironneau J, Savineau JP, Mironneau C. Compared effects of indapamide, hydrochlorothiazide and chlorthalidone on electrical and mechanical activities in vascular smooth muscle[J]. Eur J Pharmacol, 1981, 75(2/3):109-113.
- [20] Mironneau J, Savineau JP, Mironneau C. Effect of indapamide on the electromechanical properties of rat myometrium and rat portal vein[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1986, 236(2):519-525.
- [21] Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms[J]. Nature, 1999, 399(6738 suppl):A7-A14.
- [22] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older[J]. N Engl J Med, 2008, 358(18):1887-1898.
- [23] 王陇德. 中国居民营养与健康状况调查报告之四 2002 高血压王陇德[M]. 北京:人民卫生出版社. 2002:150-171.
- [24] Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(2):182-187.
- [25] Zanchetti A, Mancia G, Black HR, *et al.* Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension[J]. J Hypertens, 2009, 27(4):673-679.

(本文编辑:黄晓斌)